Hat die Leber funktionelle Bedeutung für Entgiftung proteolytischen Fermentes?

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Johannes Hagemann

aus **Bernburg.**

HEIDELBERG.

Universitäts-Buchdruckerei von J. Hörning.

1912.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan:
Prof. Dr. Kossel.

Referent:
Geh. Rat Dr. Krehl.

1912.

Literatur.

1. Fischler. Über das Auftreten akuter schwerster Leberdegenerationen an Tieren mit Eckscher Fistel.
   a) Deutsches Arch. f. klin. Medizin Bd. 100.
   Weitere Mitteilungen in den Beziehungen zwischen Leberdegenerationen und Pankreasfettgewebsnekrose.
   b) Deutsches Arch. f. klin. Medizin Bd. 103.
   c) Das Urobilin und seine klinische Bedeutung, Habilitationsschrift.
2. Wiesel. Über Leberveränderungen bei multipler abdomineller Fettgewebsnekrose und Pankreatitis haemorrhagica.
   Mitteilungen aus dem Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie Bd. 14.
3. H. Marx. Über Fettgewebsnekrose und Degeneration der Leber bei der Pankreatitis haemorrhagica. Virchow's Archiv 165.
4. Eloesser. Die in den letzten 10 Jahren an der Heidelberger chirurgischen Klinik beobachteten Fälle von Pankreaserkrankungen.
   Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie Bd. 18.
5. Rautenberg. Zur Klinik und Pathologie der haemorrhag. Pankreasnekrose.
   Mitteilungen aus dem Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie Bd. 14.
6. v. Bergmann und Bamberg. Zur Bedeutung des Antitrypsin im Blute.
   a) Berl. klinische Wochenschrift 1908.
   Die Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen.
   b) Zeitschr. f. exp. Pathologie und Therapie Bd. 3 1906.
6. v. Bergmann und Guleke. c) Langenbecks Archiv 1906 und 1908.
   d) Zur Theorie der Pankreasvergiftung, Münch. Mediz. Wochenschr. 1910 Nr. 32.

6. v. Bergmann und K. Meyer. e) Über kl. Bedeutung der Antitrypsin-Bestimmung im Blut. Berliner klin. Wochenschr. 1908 Nr. 37.
f) Berliner klin. Wochenschr. 1909.
7. Payr und Martina. Deutsch. Arch. f. Chirurgie.
8. Loeper und Esmonet. Couy. reud. société biolog. 64.
9. Grützner. Fermente im Harn. Deutsch. med. Wochenschrift 1891.
10. Bartels. Arch. f. Anat. u. Physiologie 1904, 1906, 1907.
11. Grober Das Schicksal der eiweisslösenden Verdauungsfermente. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 83.
12. Langley. Destruction of Fermenti in the alimentary canal. Journal of physiol. 31, 1883.
13. v. Schönborn. Über Nachweis von Trypsinogen und Trysin im Harn. Zeitschr. f. Biologie Bd. LIII p. 386.
14. Matthes. a) Über Herkunft der Harnfermente im Urin. Arch. f. exp. Pathолog. u. Pharmakolog. Bd. 49.
b) Herkunft des Autolyt. Fermentes. Arch. f. exp. Pathолog. u. Pharmakolog. Bd. 51.
15. Bittorf. Über die Verteilung des proteolyt. Leucocytenfermentes und seines Antifermentes im Harn, Blut und Auswurf im Verlauf der koupösen Pneumonie. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. Bd. 91.
16. Müller und Jochmann. Über einen einfachen Nachweis proteolyt. Fermentwirkung. Münch. med. Wochenschr. 1906 H. 29 (Korrelation).
Über proteolyt. Fermentwirkung H. 31.
17. Fermi und Pernossi. Zeitschr. f. Hygiene Bd. 18, 1899.
18. Jochmann und Kantorowitz. Über Antitrypsine, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. Zur Kenntnis der Antifermente im menschl. Blutserum (Absättigung mit Ferment. Korrelation).
19. Hammersten und Roeden. Malz's Jahrbuch 1887.
20. Hahn. Zur Kenntnis der Wirkung des extravaskul. Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1897.
21. Achalme. Annales de l'institut Pasteur 1901.
22. Ascoli und Pezzola. Das Verhalten des antitryptischen Vermögens des Blutserums bei krupöser Pneumonie. Berl. klin. Wochenschr. 1903 Nr. 17.
23. K. Glässner. Beitr. z. chem. Physiologie u. Patholog. Bd. 4.
24. Markus. Beitrag zur Antiferment-Wirkung d. menschl. Blutes (Methode). Berl. klin. Wochenschr. 1908 Nr. 14.

25. Brieger und Trebing. a) Über die antitrypt. Kraft des menschl. Blutserums insbesondere b. Krebskranken.
b) Weitere Untersuchungen über antitrypt. Kraft.
c) Über die Kachexie-Reaktion, insbesondere bei Krebskranken.
Berl. klin. Wochenschr. 1906 Nr. 22, 29, 51.
26. Charin und Levediti. Société de Biologie 1900 Bd. 52.
27. Wiens. Untersuchungen über die Beeinflussung des proteol. Leukocytenfermentes durch das „Antiferment" des Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin Bd. 91.
28. Lust. Über die antiproteolyt. Subst. im Bluts. gesunder und kranker Säuglinge. Münch. med. Wochenschr. 1909 Nr. 40.
29. Braunstein. Über das Wesen der Antitrypsinbildung im Organismus. Berl. klin. Wochenschr. 1910 Nr. 11. Deutsch. med. Wochenschr. 1909 Nr. 13.
30. Fürst. Zur Kenntnis der Antitrypsin-Wirkung des Blutserums.
31. K. Meyer. Über die antitryptische Wirkung des Blutserums (Eiweisszerfall). Berl. klinisch. Wochenschr. 1909 Nr. 23. Schilddrüse.
32. Gross. Die Wirksamkeit des Trypsins und eine einfache Methode zu ihrer Bestimmung. Arch. f. exp. Pharmakologie und Pathologie.
33. Kirchheim. Über die Giftigkeit von Trypsinpräparaten und ihre Wirkung auf lebendes Gewebe. Verhandlungen des Deutschen Kongresses für innere Medizin 1910.
34. F. Falk. Über Fermente im menschl. Harn. Zeitschr. f. klin. Med. 68.
35. Weinland. Über Antifermente. Zeitschr. f. Biologie 26, 1903.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153506_0045

Wenn man an Hunden eine Ecksche Fistel anlegt, so treten im Anschluss an die Operation in einer Anzahl von Fällen schwere [1]) Degenerationen und atrophische Zerstörungen der Leber auf. Das gleichzeitige Vorkommen mehr oder weniger zahlreicher Pankreasfettgewebsnekrosen, sowie der mikroskopische Nachweis von fettsauren Salzen in den Nekrosebereichen, legten den Gedanken, dass die Zerstörung des Organes in einer spezifischen Beziehung zu den Fermenten stehe, nahe.

Welcher Art diese Beziehungen wären, darüber konnten zunächst nur Vermutungen bestehen; möglicherweise werden unter normalen Verhältnissen die Fermente in der Leber unschädlich gemacht, eine Funktion, die unter den pathologischen Zirkulationsverhältnissen der Eckschen Leber notleidet und zur Zerstörung des Organes selbst führt.

Die Operation bezweckt, die Leber nach Möglichkeit vom Blutkreislauf auszuschalten, wenigstens von einer direkten Speisung durch das Pfortadergebiet abzuschneiden. Durch eine Anastomose der Porta hepatis mit der Vena cava und nachfolgender Ligatur der Porta oberhalb der Anastomose ist diese Aufgabe erfüllt.

Mit einem Schnitt parallel dem Arcus costarum rechterseits wird die Bauchhöhle eröffnet. Sobald die Dünndarmschlingen mit ihrem Mensenterium nach links hinübergeschlagen sind, liegt die Vena portae und nach unten ihr benachbart, die Vena cava inferior

frei vor. Die Anastomose wird am besten nach einer Modifikation von Fischler ausgeführt. Beide Gefässe werden durch Naht vereinigt, sodass sie nach Vollendung ein ovales Feld einschliessen. Ein vorher gelegter Schneidefaden durchtrennt jetzt die noch intakten Gefässwände innerhalb des umnähten Ovales. Auf diese Weise lässt sich eine genügende Kommunikation zwischen beiden Gefässen anlegen, ohne dass auch nur ein Tropfen Blut verloren geht oder durch zeitweilige Stauungen Schädigungen verursacht würden.

Nach Anlegung dieser Anastomose zeigte sich nun bei einem Teil der Tiere kurze Zeit später — es handelt sich meist um 24, höchstens zweimal 24 Stunden — ein auffälliges Krankheitsbild.

Bei diesen Tieren war zunächst eine hochgradige Schwäche nach der Operation auffällig. Wenn längst Operationsshock und Narkosewirkung abgeklungen sein mussten, blieben sie auffällig schwach. Teilnahmslos liegt das Tier auf der Seite oder erhebt sich nur mit Mühe auf die Vorderpfoten. Auf Anruf und stärkere Reize reagiert es nur wenig, Nahrungsaufnahme wird verweigert. Der Zustand verschlimmert sich rasch und Coma tritt ein. Bald gesellen sich Erbrechen blutig diarrhoischer Stühle hinzu, aus dem Maule quillt schaumiger Speichel mit Blut hervor. Den Höhepunkt des Prozesses bilden heftige Krämpfe, in diesen kommt das Tier meist ad exitum. Die cerebralen Reize wechseln zwischen schwerstem opistotonus und lebhaften Konvulsionen, oder es liegt das Tier völlig bewusstlos mit schnarchender Respiration auf der Seite und erschöpft sich in tonischen Krämpfen oder rasenden Laufbewegungen. Nicht immer treten diese Prozesse in ganzer Schwere auf, öfter ist eine psychische Erregung vorherrschend, die Fischler direkt mit manischen Zuständen vergleicht.

Bei der Sektion lässt die Eröffnung der Leibeshöhle und die Kontrolle der Organe in situ zunächst

kaum Veränderungen erkennen. Geringe Hämorrhagien, nur Pünktchen von Fettgewebsnekrose verraten weitere Veränderungen. Nirgends ist die Leber mit der Nachbarschaft verwachsen, auch die Kapsel lässt zuweilen noch jede Läsion vermissen. Erst auf der Schnittfläche zeigen sich ihre tiefgreifenden Veränderungen. Die Leber hat meist jenen von Fettlebern her bekannten Stich ins Gelbliche, durch zahlreiche, über die Fläche verteilte rote Punkte wird die Acinuszeichnung besonders hervorgehoben. Der Befund imponiert ohne weiteres als Fettleber mit Stauung. An einzelnen Stellen kann die Veränderung weit gröber sein; schwere centroacinär sitzende Degenerationen sind ohne weiteres deutlich.

Das mikroskopische Bild geht nun auch stufenweise von geringgradiger Verfettung, von Atrophie mit Nekrose bis zur völligen Auflösung jeder Struktur über. Nur noch Kerntrümmer deuten dann die frühere Organisation der Detritusmassen an. Ein einzelner Acinus, aus einem Gebiet schwächerer Zerstörungen, zeigt an der Peripherie normale Leberzellen in normaler Balkenstruktur. Die durchlaufenden Kapillaren sind strotzend mit Blut gefüllt. Der Mitte zu folgt eine Zone gequollener blasiger Zellen, Fetttropfen und Vakuolen lassen den Kern wandständig werden. Hier fehlt die frühere Struktur des Gewebes, Kapillaren mit ihrem Blut sind durch die gequollenen Zellen zum Schwinden gebracht. Der zentralste Teil endlich ist schon völliger Zerstörung anheim gefallen, nur wenige Leberzellen liegen hier zwischen breiten Blutlakunen, kaum dass sich die Umrandung der Zentralvene daraus hervorhebt. Das Fortschreiten dieser Zellauflösung führt dann zu den Bildern mit völliger Zerstörung jeder Struktur im Gewebe.

Nach der Gleichheit der klinischen Symptome und nach den anatomischen Veränderungen musste in allen Fällen eine bestimmte Schädigung zu Grunde

liegen. Diese Schädigung etwa als absolute Folge der Operation anzusehen, lag keine Ursache vor. Es waren Fischler wiederholte Male diese Operationen geglückt, ohne dass auch nur eine Andeutung ähnlicher Erscheinungen aufgetreten wäre. Ebenso wird in der Literatur über solche Tiere berichtet, die von Störungen dieser Art noch nach Monaten frei blieben. Auch schon aus rein theoretischen Überlegungen lassen sich diese höchst akuten Prozesse nicht durch Veränderung der Zirkulation erklären.

Diese unerwünschten Störungen mussten von irgend welchen Nebenumständen abhängen. In der Tat ergab der Sektionsbefund einer nicht unerheblichen Anzahl solcher Tiere, dass die Ursache auf einer zufälligen Komplikation beruhte. Neben den erwähnten Leberveränderungen zeigen sich stets auch geringe Fettgewebsnekrosen in der Umgebung des Pankreas und an dieser Drüse selbst Hämorrhagien und Nekrosen. Es lag nahe, in der Pankreasnekrose den ursächlichen Anlass der ganzen Störungen zu suchen. Gerade in den letzten Jahren ist ja diesem Vorgange die grösste Aufmerksamkeit geschenkt worden, es ist längst bekannt, zu einer wie gefährlichen Giftquelle dieses Organ für den Organismus werden kann. Woher aber stammten in unseren Fällen die Schädigungen der Drüse? Waren es etwa doch Folgen auch nur vorübergehender Stauung?

Bei den nun folgenden Operationen wird mit grösster Sorgfalt dieses Organ überwacht. Bald stellt sich heraus, dass lediglich geringen Verletzungen, während der Operation, diese tiefgreifenden Veränderungen zu Grunde lagen.

Diese meist nur wenig ausgedehnten Läsionen des Pankreas bieten das bekannte Bild einer Pankreasfettgewebsnekrose.

Standen die Leberveränderungen in Abhängigkeit vom Pankreas, so konnten die Zerstörungen nur auf

fermentative Einflüsse zurückgeführt werden. Und in der Tat gelang es, für eines der Fermente — das Steapsin — den direkten Beweis zu erbringen. Fischler[1]) konnte nämlich die Spaltprodukte dieses Encymes in den Zellen in granulärer Anordnung und zwar als fettsauren Kalk nachweisen. Die Wirkung des Steapsins erklärt aber nicht alles. Am auffälligsten macht sich die Zerstörung des Protoplasmas bemerkbar, also die Schädigung des Eiweisses. Es liegt nahe genug, bei dem Vorhandensein von Steapsin auch an die Möglichkeit des Vorhandenseins von Trypsin zu denken und damit die schweren Protoplasma-Schädigungen zu erklären. Ein stärkerer Beweis als in blosser Schlussfolgerung liegt in der Möglichkeit, die Einwirkung des tryptischen Fermentes auszuschalten und damit jede Veränderung zu verhindern. v. Bergmann und Guleke war es gelungen, die letalen Folgen einer Pankreasnekrose durch wiederholte subkutane Injektionen von Trypsin zu vermeiden. Vorbehandelte Tiere blieben wiederholt gesund, selbst wenn ihnen Pankreas intraperitoneal eingepflanzt wurde, was ja bei unvorbehandelten regelmässig zum Tode führt.

Fischler nahm diese Versuche nun bei seinen Eckchen Hunden auf und konnte zeigen, dass genügend mit Trypsin vorbehandelte Hunde sogar die schwersten Quetschungen des Pankreas ertragen, ohne krank zu werden, ohne an der Leber Veränderung zu erleiden.

Dass die Leber aber unter physiologischen Bedingungen dem eindringenden Ferment grossen Widerstand entgegen zu bringen vermag, geht daraus hervor, dass experimentelle Pankreasfettgewebsnekrosen, obwohl sie zu anatomischen Veränderungen der Leber führen, den Tod des Tieres nicht zur Folge haben. Und im klinischen Verhalten fehlt fast jedes Symptom, das auf schwere innere Schädigungen schliessen liess.

Damit waren zwei auffällige Tatsachen gegeben. In beiden Fällen, bei Eck-Hund wie beim normalen Hund ruft Pankreasschädigung Leberveränderungen hervor. Die normale Leber vermag aber in weitgehendem Masse dieser Fermente Herr zu werden, die Ecksche Leber aber zeigt Degenerationen und die Tiere sterben.

Dieses verschiedene Verhalten war der Anlass zur ganzen Fragestellung.

Soll man etwa aus den Leberveränderungen der Eck-Hunde auf eine besondere Affinität des Fermentes zur Leber schliessen und im Widerstande der normalen Leber eine physiologische Funktion sehen? Die erste Aufgabe musste nun sein, nach weiteren Beziehungen dieses Fermentes zur Leber zu suchen.

Zahlreich sind in den letzten Jahren experimentell und an Krankheitsfällen Ursache und Folgen der Pankreasnekrose studiert worden. Von Leberveränderungen wird verhältnismässig wenig berichtet. Der Hauptgrund ist wohl der, wie aus einer Arbeit von Wiesel[2]) hervorgeht, dass bis zum Jahre 1902 kaum eine mikroskopische Untersuchung vorliegt. Ganz fehlen aber Angaben nicht. Auch schon einige ältere Autoren sprechen in den Protokollen von „Fettdegenerationen", „brauner Atrophie" und „Muskatnussleber". Im letzten Jahrzehnt sind verschiedene Arbeiten erschienen, die mit Bestimmtheit auf einen Zusammenhang von Pankreaserkrankung und Leberveränderungen hinweisen. Schon Quincke stellt im Handbuch von Nothnagel die Vermutung auf, dass Pankreasferment bei gewissen Leberveränderungen eine Rolle spielen könne. Er hat allerdings die Vorstellung, dass es durch den Ductus Wirsungianus über den Choledochus in die Leber gelange.

Die erste Arbeit, die über Pankreasnekrose und Leberveränderungen berichtet, stammt von Herrmann Marx[3], aus dem Heidelberger pathologischen Institut.

Das mikroskopische Bild dieser Leber scheint unseren Befunden ausserordentlich nahe zu kommen. Er gibt es wie folgt: „Die Leber zeigt das Bild einer hochgradigen parenchymatösen Hepatitis. Die einzelnen Leberzellen zeigen die verschiedenen Stadien der Fettinfiltrationen und Fettdegeneration. Sie erscheinen fast alle feinkörnig getrübt, manche grösser als normal, wie aufgequollen. An vielen Stellen sind die Zellen schlecht gegen einander abgegrenzt.“ — Und weiter heisst es: „Meist ist die Architektur des Lebergewebes verloren gegangen. Die Leberzellen sind bei den Erscheinungen verschoben, oft sind überhaupt keine Balken mehr nachzuweisen. Die Zellen sind im Zusammenhang unter sich und dem Stützgewebe gelockert, erscheinen oft wie regellos durcheinander geworfen“. Auch er möchte die Veränderungen von Leber und Pankreas auf einheitliche ätiologische Momente zurückführen, hält sich aber in seinen Schlussfolgerungen reserviert. Besonders über die Ursache der Schädigung wagt er keine bestimmte Erkärung abzugeben. Im Zusammenhang seiner Arbeit heisst es nämlich: „Die Frage, ob die in unseren Fällen beobachteten Veränderungen der Leber mit der Pankreaserkrankung zusammenhängen, konnte nicht bestimmt beantwortet werden. Ist ein Zusammenhang vorhanden, so könnten beide Krankheiten entweder auf dieselbe Ursache zurückzuführen sein, oder die Erkrankung des einen Organes hat sekundär die des anderen hervorgerufen, sei es durch inneren Zusammenhang, sei es durch schädigende Substanzen, die in den Pfortaderkreislauf gelangt sind. Die letztere Annahme scheint als die wahrscheinlichere“.

Der Zusammenhang der Läsionen und ebenso die Priorität der Pankreasschädigung ist für uns jetzt sicher gestellt.

In einer erschöpfenden Arbeit weist C. Eloesser[4]) auf Grund von Krankengeschichten der hiesigen chir-

urgischen Klinik nach, dass Leberveränderungen bei keinem Fall von Pankreasnekrose zu vermissen sind. Dann gibt Wiesel[2]) in einer Arbeit über: „Leberveränderungen bei multipler abdomineller Pankreasnekrose“ eine Zusammenstellung aller Fälle, bei denen Leberveränderungen gefunden sind. In einer Kasuistik aus der Truhartschen Monographie der Pankreaspathologie, findet er allein 35 Fälle, bei denen Leberveränderungen vorkommen. Die Angaben darüber beschränken sich freilich wieder auf: „Trübung der Leber“, „Verfettung“ usw.

Er selbst kann von 4 Fällen berichteu. Es handelt sich um akute hämorrhagische Pankreatitiden mit letalem Ausgang. Auch hier besteht wieder weitgehende Übereinstimmung mit unseren Eckschen Hunden: „Innerhalb eines Leberläppchens hat die Peripherie ein durchaus normales Aussehen. Kern und Plasma sind wie in der Norm färbbar. Gegen das Zentrum aber nimmt die Färbbarkeit immer mehr und mehr ab, sodass Bilder entstehen, wie sie beginnenden zentralen Nekrosen entsprechen, während die Färbbarkeit zwar abgenommen hat, Kern und Plasma aber noch wohl differenzierbar sind. Man könnte den Prozess am ehesten als beginnende Nekrose bezeichnen.“

Auch er kann nicht eine bestimmte Aufklärung des Zusammenhanges geben. Da er in mehreren Gefässen Zellmaterial findet, so zieht er diese Gefässverstopfung oder eine direkte Einwirkung eines Fermentes von der Blutbahn in Betracht.

Am schönsten spricht sich der Zusammenhang der beiden Krankheitsherde in einem Fall von Rautenberg[5]) aus. Hier tut sich schon aus klinischen Symptomen die Leberstörung kund. Es besteht ein hochgradiger Ikterus ohne Verschluss des Choledochus. Die Leber selbst ist während einer Zeit deutlich vergrössert und von ziemlich fester Konsistenz. Plötzlich

aber tritt Verkleinerung des Organes ein, der vorher pralle Tumor wird schlaff und weich. Parallel mit diesem Wechsel geht eine Verschlechterung im Befinden des Patienten, bald tritt Tod durch Herzschwäche ein.

Der momentane Umschlag in der Konsistenz und Grösse der Leber wurde hinreichend aus dem Sektionsbefund erklärt. Es war hier zu derselben akuten Einschmelzung von Lebergewebe gekommen, wie wir es an unseren Ekschen Lebern beschrieben haben. Von einer Schilderung seines Sektionsberichtes kann ich hier absehen, es würde nichts als eine Wiederholung des eben Gebrachten sein. Das Pankreas selbst zeigte in seinem Falle zahlreiche Gewebsnekrosen in der ganzen Drüse verteilt.

Im Pankreasferment erblickt er die Ursache der Leberveränderungen, den Nachweis versucht er durch Autolyse zu führen, weshalb er die Selbstverdauung eines gesunden Organes mit seiner pathologischen Leber vergleicht. Bei dieser verlief die Auflösung äusserst rasch, für ihn war es der Beweis, dass das Organ reichlich Ferment in sich aufgenommen habe.

Merkwürdiger Weise wird im Anschluss an Experimente wenig über diesen Punkt berichtet. Fischler,[1]) wie erwähnt, hatte positive Ergebnisse. Aber in den zahlreichen künstlichen Pankreasnekrosen von Bergmann[6a]) und Guleke[6bd]) wird von der Leber garnichts berichtet. Um so bedeutungsvoller für uns sind Befunde Payrs und Martinas.[7]) Sie spritzen Kaninchenpankreassaft in eine Vene und fanden Leberveränderungen, die sie auf fermentative Einwirkungen zurückführen.

Dass hier jede lokale Beziehung wegfällt, macht diese Angabe für uns besonders bedeutungsvoll. Das im ganzen Körper zirkulierende Ferment ruft ausgesucht an der Leber Störungen hervor.

Ganz in unserem Sinne stellen Loeper und Esmonet[8]) Untersuchungen an. Sie erklären Reizungen der Leber bei entzündlichen Prozessen der Darmschleimhaut als Folge vermehrter Trypsinresorption durch die geschädigte Darmwand hindurch. In der vermehrten Gallenabsonderung und Glykogenverarmung des Organes sehen sie eine Wirkung des Fermentes. Nach Vorgängen in vitro glauben Beide direkt auf ein antiproteolytisches Vermögen schliessen zu können.

Diese Angaben genügen. In allen Fällen, wo mit grosser Wahrscheinlichkeit eine abnorme Menge von proteolitischem Ferment in die Blutbahn gelangt, sehen wir immer die gleichen, ganz charakteristischen Veränderungen an der Leber.

Je klarer mit der Zeit die ätiologischen Momente bei Pankreasfettgewebsnekrose wurden, mit umso grösserer Bestimmtheit wies man auch bei den Leberveränderungen auf den Einfluss des Fermentes hin. In den lokalen Beziehungen beider Organe sieht man die günstige Gelegenheit für das Zustandekommen des Prozesses.

Durch die geschilderten Vorgänge bei den Eckschen Hunden Fischlers[10]) ist dieser auffällige Einfluss sicher gestellt. Aus seinen Untersuchungen kommt er zu folgendem Schluss: „Gerade die Vorstellung grosser Resistenz, die man doch unmittelbar aus dem Ausfall der Experimente folgern muss, lässt die Annahme einer besonderen Funktion der Leber den Fermenten gegenüber ungezwungen zu. Es wurde oben ausführlich gezeigt, dass die in ihren Zirkulationsverhältnissen unveränderte Leber mit grösseren Mengen Ferment fertig wird, denn die Tiere sterben später, obwohl die Fettnekrosen viel ausgedehnter sind.

Die Annahme, dass die Leber eine gewisse Menge Ferment zerstören und unschädlich machen kann, dürfte darnach nicht zu gewagt erscheinen. Die ge-

schädigte Leber (durch Ecksche Fistel) wird aber von vornherein nicht mehr damit fertig und der Autointoxikation durch die unter der ungehinderten Wirkung der Fermente entstehenden Zerfallsprodukte ist Tür und Tor geöffnet".

Damit geht er in seiner Schlussfolgerung um Vieles weiter als frühere Autoren. Er möchte diese Beziehungen nicht nur durch lokale Verhältnisse bedingt ansehen, für ihn spricht sich darin eine besondere Affinität der Leberzelle zum Trypsin aus. Die Affinität besteht auch nicht in einer grösseren Empfindlichkeit des Lebergewebes gegen diesen Stoff, sondern ans dem differenten Verhalten — geringerer Zerstörung bei normaler Leber — sieht er eine aktive Tätigkeit dieses Organes, die zu einer „weitgehenden Schutzwirkung" werden kann. Unter normalen Verhältnissen soll dieser Schutzwirkung eine funktionelle Bedeutung für Zerstörung des proteolytischen Fermentes zukommen.

Sicher spielen nicht nur die lokalen Beziehungen bei dem Zustandekommen der Leberläsionen eine Rolle, in den Experimenten Payrs[7]) wird ja das wirksame Agens in den allgemeinen Kreislauf gespritzt und trotzdem sind auch hier die schwersten Schädigungen in der Leber lokalisiert. In den Fällen von Pankreasnekrose wird man allerdings die topographischen Verhältnisse nicht ganz ausser Acht lassen dürfen. Im Pfortaderkreislauf ist eine direkte Verbindung gegeben. Auch bei den Eckschen Hunden bestehen in zahlreichen Lymphbahnen,[10]) die von dem Pankreas nach der Porta hepatis ziehen, solche direkten Wege. Und doch ist auffällig, dass die zwischenliegenden Gewebe, die Lymphbahnen, die Pankreasdrüse selbst kaum von dem Ferment angegriffen werden, erst in der Leber findet das Gift bereitwillige Aufnahme. Ein Fall von Pankreasnekrose bei einem Eckschen Hunde ist mir besonders beweisend gewesen. Während der Operation

war absichtlich das Pankreas nur am äussersten Ende lädiert. Bei der Sektion fand sich an dieser Stelle eine geringe hämorrhagische Verfärbung sonst war bei Eröffnung der Leibeshöhle keine Veränderung zu bemerken. Wieder bestehen nirgends Verwachsungen des Organes mit Leber oder Bauchdecken. Auch die Leberkapsel zeigt keine Verfärbung, erst die Schnittfläche brachte hier weitgehende Zerstörungen zu Tage. Es musste eine ausschliessliche Adsorption des Fermentes an diesem Orte stattgefunden haben. Trotzdem hier der Herd von der Leberläsion beträchtlich entfernt lag, war auf der ganzen zwischenliegenden Strecke keine Gewebsschädigung nachzuweisen. Weite Strecken waren passiert, ohne Schaden anzurichten.

Es möchte zuerst geradezu paradox erscheinen, aus einer Überempfindlichkeit gegen ein Gift auf zerstörende Fähigkeiten im Sinne einer Funktion zu schliessen. Doch wir müssen bedenken, dass in all diesen Fällen ein abnormes Mass von Arbeitskraft verlangt wird, die physiologische Leistung wird zu einer Pflichterfüllung bis zum Tode. Diese Vorgänge sind im Haushalte der Organismen durchaus nichts Fremdes. Von anderen Körperzellen können wir gleiches sehen, ist der ganze Vorgang der Phagocytose nicht dasselbe? Auch hier Untergang der Zelle bei Erfüllung einer ihr zukommenden Aufgabe.

Aufspeicherung und Zerstörung von Körpergiften ist für die Leber wiederholt nachgewiesen. Bekannt ist der Unterschied in der Wirkung der Alkaloide bei Verabfolgung per os oder vom Mastdarm her, auch die Phenole zeigen bei Umgehen der Leberpassage eine viel allgemeinere Giftwirkung. Für alle bildet bis zu einem gewissen Grade die Leber eine Kontrolle, die erst bei fortgesetzter starker Inanspruchnahme versagt.

Was die Leberzellen mit dem in Frage kommenden Ferment nach seiner Aufnahme machen, dafür fehlt

jeglicher Anhaltspunkt. Abgabe mit der Galle ist der natürlichste Ausfuhrweg dieses Organes. Als Spaltprodukte sind die Encyme nicht mehr nachweisbar, ihr einziger Nachweis liegt ja in der Wirksamkeit. So fragt es sich, ob die Galle ein eiweissspaltendes Ferment enthält. Hierüber liegen Experimente vor. Unter normalen Verhältnissen scheint dem nicht so zu sein, für Mensch und Hund wenigstens steht das sicher fest. Tigerstedt führt aber in seiner Physiologie an, dass bei einigen Tieren in der Galle fibrinverdauendes Ferment vorhanden sei.

Unter pathologischen Verhältnissen konnte Fischler[1c]) in fünf Fällen solches Ferment nachweisen. Es handelte sich um die Galle von phosphorvergifteten Hunden. Aus diesen Befunden können wir für die normale Funktion zwar kaum etwas folgern, nur der Schluss ist erlaubt, dass die durch Phosphorwirkung geschädigte Zelle nicht voll ihre Aufgabe erfüllen kann. Sie gibt aktives Ferment weiter, das sie in funktionstüchtigem Zustande zerstören würde.

Ist aber für eine solche Funktion überhaupt ein Bedürfnis vorhanden und für welches Ferment, unter welchen Umständen soll sie in Frage kommen? Damit diese Funktion überhaupt in Tätigkeit treten kann, ist Vorraussetzung, dass Fermentmaterial im Blut oder anderen Körpersäften kreist.

Wollen wir aus unseren pathologischen Befunden vergleichende Schlüsse für normale Verhältnisse ziehen, werden wir in erster Linie wieder auf das Ferment des Pankreas gelenkt. Wann besteht nun für ein Verdauungsferment die Notwendigkeit der Entgiftung, kommt es normaler Weise überhaupt in die Blutbahn?

Das Schicksal des Trypsin in Bezug auf seine Entstehung und Wirkung ist längst geklärt. Nur eine alte Streitfrage bildet, was wird aus ihm nach Erfüllung seiner Aufgabe im Darm?

In der ausgeschiedenen Fäces ist kein eiweissspaltender Körper mehr vorhanden, nur mit diarrhoischen Stühlen lässt sich eine verdauende Wirkung erzielen. Danach bestehen nur noch zwei Möglichkeiten, das Trypsin wird innerhalb des Darmlumens zerstört, oder wird zusammen mit den Spaltprodukten von der Darmschleimhaut resorbiert. Grützner[9]) sagt in einer Arbeit über Harnferment, „sie müssen, dies scheint ganz selbstverständlich, so gut wie die Stoffe, die in Lösung gehen, resorbiert werden". Er fährt dann fort: „Bevor dies geschieht, kann noch viel mit ihnen vor sich gehen."

In neuerer Zeit sind genaue Untersuchungen[11]) hierüber vorgenommen worden. Es wurde während der Verdauungszeit einem reichlich mit Eiweiss gefütterten Tiere verschiedene Abschnitte des Darmes entnommen und der einzelne Inhalt auf Gehalt an Ferment untersucht. Da hat sich gezeigt, dass der isoliert gewonnene Darminhalt aus Dünndarm und einem grossen Teil des Kolon im Stande war, Eiweiss zu spalten. Erst vom Rectum an fehlt jede Spur dieser Fermentwirkung. Ist es nun im Darme zerstört oder zur Resorption gelangt? In vitro lässt sich eine Zerstörung des Fermentes leicht zeigen, auch unter Verhältnissen, die auf den Darm zu übertragen sind. Schon bei schwachsauren Reaktionen des Lösungsmittels hört die spaltende Wirkung auf. Für Pflanzenfresser kommt eine derartige Vernichtung sehr wohl in Frage. Auch an eine Zerstörung durch eigene Kraft muss gedacht werden. Lässt man nämlich eine Trypsinlösung längere Zeit bei einer Temperatur von 40 Grad, tritt schnell eine Abnahme der proteolytischen Kraft ein. Um eine Zerstörung durch die Hitze handelt es sich in diesem Falle nicht, denn es kommt gerade eine Temperatur in Frage, die für Fermentwirkung am günstigsten ist.

Diese Verhältnisse wurden gleich nach Auffinden der Fermente eingehend von Kühne, Ewald, Langley[12]) studiert. Langley kommt durch seine Untersuchungen zu folgendem Gesetz: Ein jedes Ferment wird in dem seiner Bildungs- und Wirkungsstätte folgenden Darmabschnitt zerstört. Das Ptyalin des Speichels findet in der Salzsäure des Magens seine Vernichtung, das Pepsin in den alkalischen Säften des Dünndarms. Für Trypsin finden sich im sauren Darminhalte des Rectum ähnliche Verhältnisse.

Mit einer weitgehenden Zerstörung des Fermentes innerhalb des Darmlumens muss jedenfalls gerechnet werden. Trotzdem will man aber eine Resorption vom Darme aus nicht fallen lassen. Der Grund liegt hauptsächlich darin, dass verschiedene von den Fermenten im Harn auftreten. Sicher gestellt ist dies für ein diastatisches und proteolytisches Ferment, letzteres aber nur wirksam in sauerer Lösung, muss jedenfalls mit dem Pepsin identifiziert werden.

Die erste einschlägige Arbeit ist die schon erwähnte von Grützner.[9]) Doch gerade der Nachweis für Trypsin gelingt ihm nicht. Nach seiner Ansicht allerdings wegen sauerer Reaktion des Urins. Später ist noch wiederholt der Harn auf dieses Ferment hin untersucht worden, eine Einigkeit konnte nicht erzielt werden. Auch bei Ausschaltung des sauren Urins durch reichliche Gaben von Natrium bicarbonicum gelang es Falk[33]) nicht, eine tryptische Eiweissspaltung zu erzielen[14]). Andere können allerdings von positiven Ergebnissen berichten. Sie finden im Hunde-Harn nach reichlicher Fleischnahrung das Proferment in grosser Menge, das durch Kinase leicht zu aktivieren ist. Im Hungerharn sehen sie direkt freies Ferment auftreten.

Mag Trypsin auf dem Wege bis zur Ausscheidung zerstört werden oder auch teilweise zur Resorption gelangen, aus dem Auftreten anderer Fermente

geht mit Sicherheit hervor, dass sie die Blutbahn als Passage benützen. Damit ist freilich die Frage des Ursprunges auch für diese Harnfermente nicht geklärt. Schon Grützner[9]) nimmt nämlich an, dass sie nicht aus dem Darmlumen stammen, sondern direkt von der Drüse an die Blutbahn abgegeben werden. Bei seinen Untersuchungen war aufgefallen, dass der Morgenharn und solcher hungernder Tiere besonders reich an Fermenten war. Daraus bildet sich ihm die Vorstellung, dass die nicht beanspruchte Drüse das gespeicherte Sekret der Blutbahn abgebe. So viel ist jedenfalls von Matthes[11a]) sicher gestellt, dass peptisches Ferment vom Vorhandensein der Magendrüsen abhängig ist. Er exstirpierte Hunden den ganzen Magen und konnte damit ein Schwinden des entsprechenden Fermentes im Urin erzielen. Ob es aus der Drüse direkt oder aus dem Darmlumen resorbiert wird, lässt sich freilich auch hieraus nicht schliessen.

Für kreisendes Trypsin müssen wir jedenfalls auch an beide Resorptionsstätten denken.

Nun ist aber unter gewissen pathologischen Verhältnissen das Auftreten von Trypsin im Harn einwandsfrei nachgewiesen. Es handelt sich um den Urin bei krupöser Pneumonie.[15]) Woher es in diesem Falle stammt ist klar. Friedrich Müller konnte zeigen, dass die Lösung des pneumonischen Fibrins durch ein Ferment der Leukocyten bewirkt wird. Von dem gelösten Infiltrat wird aber sicher nur ein kleiner Teil expektoriert, die grösste Menge kommt zur Resorption.

Damit bekommen wir einen Fingerzeig auf ein neues Ferment, für dessen Entgiftung die Leber sehr wohl in Frage kommen kann. Die polynukleären Leukocyten[16]) besitzen ein proteolytisches Ferment in besonders reichem Masse, in gewisser Menge kommt es aber allen Zellen zu.

Dieses Ferment hatte sich zuerst durch die verdauende Kraft des Eiters verraten. In vielen Arbeiten wurden nachher die Gewebe auf Ferment hin untersucht, im Knochenmark[17]) und Milzgewebe fand man ein gleiches Vermögen. Bei den übrigen Organen wird der Vorgang kompliziert, da zuerst eine gewisse antitryptische Kraft des Gewebes überwunden werden muss. Doch in der aseptischen Autolyse, der alle Gewebe verfallen, sieht man einen sicheren Beweis, dass proteolytisches Encym zu den Eigenstoffen der Zelle gehören.

Wenn wir diese beiden letzten Fermente — Leukoferment und autolytisches Zellferment — an dieser Stelle überhaupt mit heranziehen, geschieht es unter der Voraussetzung, dass sie mit dem des Pankreas[14b]) biologisch übereinstimmen, vielleicht sogar von dieser Drüse stammen, jedenfalls aber einen hohen Grad von Ähnlichkeit besitzen. Nur so können wir die fragliche Leberfunktion für einen Stoff auf einen dritten übertragen.

Geliefert werden sie nicht vom Pankreas, sie entstehen wahrscheinlich autochton in den Zellen oder haben anderswo ihre Bildungsstätte. Matthes[14b]) exstirpierte bei Hunden das Pankreas. Es trat keine Änderung im Verlaufe der Autolyse ein.

Schon dieser Versuch wurde veranlasst, da sich für die einzelnen Fermente kein prinzipieller Unterschied finden liess. Eine ausgesprochene Ähnlichkeit zeigt sich vor allem in ihrem biologischen Verhalten, besonders hieraus hat man den Beweis der Identität erbringen wollen. Im wesentlichen sind es folgende Tatsachen. Fast alle solche Tiere antworten auf eine Reihe von Trypsininjektionen mit Erhöhung ihres antitryptischen Titers im Blutserum. Dasselbe Verhalten findet statt, wenn man ihnen an Stelle des Pankreaspräparates Presssaft der Leukocyten, aus dem Eiter

oder dem Blut gewonnen, verabfolgt. Diese gesteigerte Hemmung macht sich sowohl gegen die Proteolyse des Pankreasfermentes wie auch gegen die des Eiters geltend. Sättigt man nun ein Serum mit Trypsin ab, sodass es sich bei tryptischer Verdauung neutral verhält, so bleibt auch bei Hinzusetzung dieses Gemisches zur Proteolyse des Eiters hemmende Wirkung aus. Noch in folgenden Befunden erblicken Jochmann[18]) und Kantorowitz einen Identitätsbeweis. Kaninchen, Meerschweinchen und Rind besitzen in ihren polynukleären Leukocyten nicht den proteolytischen Stoff wie hochstehende Säugetiere. Trotzdem zeigt ihr Serum hemmende Eigenschaften gegen Leukoferment, z. B. vom Mensch. Bei diesen Tieren kann aber ursprünglich die Hemmung nur gegen Pankreasferment eingestellt sein, aber wegen der grossen Ähnlichkeit beider Stoffe wird auch das Leukoferment gehemmt.

Einwände gegen diese Beweise und gewisse Differenzen beider Fermente wurden natürlich auch vorgebracht, doch lassen sie leicht auch andere Erklärung zu. Müller wollte einen Unterschied der Fermente darin erblicken, dass das Serum von Schildkröten die Verdauung menschlicher Leukocyten nicht hemmt, aber gegen Pankreastrypsin sich wirksam zeigt. Jochmann[18]) prüfte diesen Befund nach, musste aber feststellen, dass die hemmende Wirkung auch gegen das Pankreastrypsin sehr gering ist, dass sie in diesem Falle überhaupt auf andere Ursachen zurückzuführen ist.

Für uns ergibt sich aus dem funktionellen Verhalten wenigstens eine genügend berechtigte Übereinstimmung bei der Suche nach Fermenten, für die die Leber von Bedeutung sein kann, alle mit zu berücksichtigen.

Das Verhalten des Serums auf tryptische Reize, wie sie durch subkutane Injektionen, aber auch durch

jede andere Resorption proteolytischen Fermentes ausgeübt werden, mit Erhöhung seines Hemmungstiters zu beantworten, schien geeignet, über die vermutete Leberfunktion genügend Aufschluss zu geben.

Vergleichende Titerbestimmungen bei normalen Hunden und solchen mit Eckschen Fisteln liegen einer Reihe nachfolgender Untersuchungen zu Grunde.

In wie weit wir berechtigt waren, diese Titerbestimmungen zur Lösung unserer Aufgabe heranzuziehen, soll ein kurzer Einblick in Wesen und Eigenschaften dieser Hemmungskraft zeigen. Es wird damit zugleich der sicherste Nachweis erbracht, dass tryptisches Ferment schon normalerweise sich in der Blutbahn aufhält, natürlich immer inaktiviert durch seinen Antikörper.

Dass fermentative Prozesse durch Blut und im speziellen Serum gehemmt werden, wies Hammersten[19]) schon im Jahre 1887 nach. Er bemerkte nämlich, dass die Labgerinnung der Milch ausblieb, sobald nur eine geringe Menge von Serum zur Verdauungslösung gesetzt wurde. Auf seine Anregung hin untersucht Roeden[19]) diese Erscheinung näher, der Grund wird in einem spezifischen Einfluss auf das Labferment selbst gefunden. Es gelingt die Zerstörbarkeit des fraglichen Hemmungskörpers, bei 70°, auch durch Alkohol und andere chemische Massnahmen wird jede Wirkung des Serums ausgeschaltet.

Ein entsprechender Einfluss gegen Trypsin wurde zuerst von Fermi[17]) im Presssaft bestimmter Organe gefunden. Er verhindert tryptische Verdauung von Gelatineplatten durch Zusatz dieses Gewebsextraktes.

Die Hemmung des Serums endlich, und hier in hohem Grade, fand Hahn[20]). Dann folgt der Bericht Achalmes[21]), der für Erkenntnis dieses ganzen Vorganges von wesentlicher Bedeutung war. Es gelingt ihm nämlich, bei Meerschweinchen durch wiederholte Injektionen von Pankreasextrakt in die Bauchhöhle,

den antitryptischen Titer des Serums bedeutend zu steigern.

Das war ein Verhalten ganz entsprechend den Immunitätsgesetzen, man scheute sich daher auch nicht, diesen Hemmungsstoff als echten Antikörper aufzufassen. Die künstliche Steigerung fand im weiteren Verlauf eine überraschende Parallele in der gesteigerten Hemmung des Blutserums beim Mensch unter bestimmten pathologischen Verhältnissen. Es war eine Steigerung während der Pneumonie, auf die zurerst von Ascoli und Pezzola[22]) hingewiesen wurde.

Damit ergab sich eine interessante Bereicherung der früher erwähnten Befunde im Urin von Pneumonikern, Innerhalb des Organismus musste danach eine Bindung des resorbierten proteolytischen Materials mit gleichzeitiger reaktiver Erhöhung des Hemmungskörpers stattfinden. Nach dem Auftreten von aktivem Ferment im Harn zu schliessen, spalten aber die Nieren diese Verbindung wieder, indem das freie Ferment sezerniert, der Schutzkörper aber im Organismus zurückgehalten wird.

Anstoss zu weiteren Arbeiten gab erst ein Bericht von Müller und Jochmann[16]). Sie finden nämlich die erwähnte proteolytische Wirksamkeit des Eiters und weisen nach, dass diese Wirksamkeit an die Gegenwart der polynukleären Leukocyten gebunden ist. Weitere Untersuchungen zeigen dann, dass diesen Zellen auch in der Blutbahn selbst diese Eigenschaft zukommt. Es war daher nicht zu verwundern, dass man bei myeolegener Leukämie mit dem Extrakt der Blutzellen eine besonders starke Wirkung erzielte. In diesen Fällen erwies sich nun auch der Hemmungstiter des Serums stark vermehrt, nichts anderes als der vermehrte Untergang dieser Zellen konnte die Ursache sein.

Jetzt folgt auf diesem Gebiet eine Arbeit der anderen, nur die für uns wichtigen seien genannt. Auf die Schwankungen, die einige Autoren schon bei normalen Individuen feststellen, gehe ich zuerst ein. Gerade diese müssen ja für unsere Arbeit von nicht geringem Wert sein. K. Glässner[23]) findet am Menschen 6 Stunden nach der Mahlzeit ein Steigen des Hemmungstiters. Die Ursache sieht er in einer Resorption von Ferment aus dem Darm. Mit diesem Befunde steht er ziemlich allein, doch wird bei der Bedeutung als auslösendes Moment für die Antitrypsinhemmung in der Literatur häufig auf ihn zurückgegriffen. Markus[24]) kommt bei seinen Untersuchungen zu einem gerade entgegengesetzten Resultat. Das von ihm geprüfte Serum nimmt nämlich während der Digestionsperiode ab. Aber weitaus in den meisten Untersuchungen wird überhaupt keine Schwankung gefunden. Nur die Ergebnisse Brieger und Trebings[25a]) sprechen für einen sicheren Einfluss vom Darm her. Sie finden bei Zufuhr künstlicher Pankreaspräparate per os im Serum normaler Individuen geringe Vermehrung, während der erhöhte Titer bei Karzinomkranken zur Norm zurückkehrt.

Leider lässt sich gerade in dieser Frage auch durch die Antitrypsinbestimmung kein einwandfreies Resultat erzielen. Die wenigen positiven Angaben werden durch ebensoviel negative Resultate entwertet. Bergmann sagt in diesem Punkte: „Am nächsten liegt es, dem Trypsin des Pankreas diese Rolle zu zuschreiben und es mögen in der Tat die während der Verdauung beobachteten, nach meiner Erfahrung nur sehr geringen Schwankungen der Antitrypsinmenge mit der Sekretion der Bauchspeicheldrüse im Zusammenhange stehen".

Anders liegen freilich die Verhältnisse bei lädierter Darmschleimhaut. Diesen Vorgang beleuchtet eine Arbeit von Charin und Levaditi. Sie iso-

lieren Dünndarmschlingen aus verschiedenen Abschnitten des Darmes und füllen sie mit einer 5%igen Trypsinlösung. Im oberen Teile des Dünndarmes können sie nach 10—24 Stunden noch keine Trypsinabnahme konstatieren. Bei lädierter Schleimhaut dagegen findet ausgedehnte Aufsaugung dieses Inhaltes statt. In unteren Darmabschnitten wird schon bei normaler Schleimhaut resorbiert, bei geschädigter war es nach dem vorher Gefundenen selbstverständlich. Aber ein wesentlicher Unterschied bei diesen verschiedenen Resorptionsbedingungen besteht in dem Einfluss auf den Körper. Aufnahme bei intakter Schleimhaut führt zu keinen nachweisbaren Störungen, ist diese aber lädiert, finden sich schwere anatomische Leberveränderungen. Der Schleimhaut des Darmes muss in diesem Falle Unschädlichmachung des Fermentes zukommen. Diese Erklärung steht auch in gutem Einklang mit Weinlands[37] Befunden, wonach der Presssaft von Darmschleimhaut in weitgehendem Masse Ferment zerstört.

Von nicht geahnter praktischer Bedeutung scheint die Serumreaktion werden zu sollen. Brieger und Trebing[25]) finden bei Karzinomkranken in 95% den Titer erhöht, womit ein neues Karzinom-Diagnostikum gegeben schien. Diese Reaktion erklärte man durch Zerfall von Karzinom-Gewebe, wodurch proteolytisches Ferment frei würde und so die Steigerung anrege. Nach anderen waren es wieder die Leukocyten, die in den ulcerierenden Tumoren zu Grunde gingen. Leider konnte dies Diagnostikum den weiteren Forschungen nicht lange Stand halten. Die hohen Hemmungswerte beim Karzinom werden allerdings auch von anderer Seite bestätigt, doch für eine grosse Reihe anderer Krankheitsprozesse findet man gleiches Verhalten. Vor allem sind hier Arbeiten von Wiens[27]) und Bergmann[6]), Meyer[28]) und Lust zu nennen. Die grosse Zahl der Untersuchungen fördert ein nicht

weniger vielseitiges Resultat zu Tage, dessen Differenzen zum Teil auch heute noch einer befriedigenden Erklärung harren.

Wiens[27]) untersuchte zuerst systematisch fast jede Krankheit. Er hebt in gewissem Gegensatz zu anderen ein Sinken der Hemmungskraft hervor. Erst nach längerem Verlauf des Krankheitsprozesses zeigt sich der sonst beschriebene hohe Titer. Aus seinen Fällen geht hervor, dass es sich in erster Linie um infektiöse Prozesse handelt. Hier wurde wieder, und wohl mit Recht, die vermehrte Leukocytose beschuldigt.

Überraschend sind seine Ergebnisse bei Stoffwechselerkrankungen, nämlich Diabetes und Basedow. Der Auslösung dieser Schwankung muss eine völlig andere Ursache zu Grunde liegen. v. Bergmann[6]) und K. Meyer[64]), Brieger und Trebing[25]), Markus[24]) liefern weitere Beiträge. Für Karzinom ist nach diesen zahlreichen Untersuchungen die Steigerung sichergestellt. Dazu kommen noch mit einer grossen Regelmässigkeit positive Ergebnisse auch wieder bei Basedow, dann Paralyse und Tabes.

Noch in das Gebiet der Stoffwechselerkrankungen gehört eine Arbeit von Lust[28]). Er findet im Serum von Säuglingen unter gewissen Ernährungsstörungen vermehrte Hemmung. Es handelt sich um die Fälle von sog. alimentärer Intoxikation, die durch Einschmelzung von Körpermaterial charakterisiert ist.

Gerade das Ergebnis bei den verschiedenen Stoffwechselerkrankungen forderte weitere Aufklärung der zu Grunde liegenden Ursachen. Mit blosser Leukocytose und entsprechend vermehrtem Zerfall kam man nicht mehr aus. Mannigfache Theorien wurden aufgestellt und sollten durch die verschiedensten Experimente erhärtet werden. Das Gemeinsame dieser Fälle besteht in einer mehr oder weniger hochgradigen Kachexie. Hier greifen auch die Erklärungsversuche an. Mit geringen Abweichungen stimmen jetzt die

verschiedenen Ansichten darin überein, dass beim Abbau des Körpereiweisses proteolytisches Ferment eine wesentliche Rolle spielt. Es beteiligt sich nicht nur bei dieser Einschmelzung, sondern es wird auch durch die Zerstörung der Zellen eine grosse Menge von Ferment frei. Das führt analog den Trypsininjektionen eine vermehrte Antikörperbildung herbei.

Bis zu einem gewissen Grade gelang es verschiedenen Autoren, ihre Ansichten experimentell zu bestätigen. Noch einmal seien alle die Experimente aufgeführt, die auf die verschiedenen Körperfermente als auslösende Ursache hinweisen. Bergmann und Guleke[60]) bestätigen die ältere Angabe Achalmes, bei Hunden gelingt es ihnen, mit nur wenigen Trypsininjektionen ein Steigen des Titers hervorzurufen. Mit dem Presssaft von Leukocyten kommt Hess zu demselben Resultat. Einwirkungen direkt von der Drüse weisen wieder Bergmann und Guleke[61]) im Verlaufe ihrer Untersuchungen über Pankreasfettgewebsnekrose nach. Es zeigt sich hier unabhängig vom Ausgang der Krankheit ein regelloses Schwanken bald in positiver und negativer Richtung.

Für das Herabgehen des Titers findet sich eine Erklärung in der Absättigung[18]) des Antitrypsins bei plötzlich reicher Zufuhr von Ferment in die Blutbahn. Intravenöse Injektion von 3 g Trypsin führte eine Neutralisation des Antikörpers herbei.

Wichtig sind vor allem die Versuche in Betreff des intermediären Stoffwechsels. Braunstein[29]) ruft durch Phosphor- und Phloridzinvergiftung erhöhten Stoffwechsel hervor, seine Erwartung findet im gesteigerten Titer Bestätigung. K. Meyer[51]) bekommt mit Phosphor zwar keine Resultate, aber Verfütterung von Thyreoidinpräparaten ruft vermehrte Hemmung hervor, die er mit vermehrter Stickstoffausscheidung parallel laufen sieht. Fürst[50]) erzielt durch Hungerperioden dieselben Resultate, ganz entsprechend der

Dauer steigert sich auch der Grad der Hemmung. Bergmann[6f]) schliesst aus diesen Befunden: „Die Deutung, die ich selbst für die Antitrypsinvermehrung geben möchte, ergibt sich aus Berücksichtigung der klinischen Beobachtungen und den experimentellen Erfahrungen. Die Krankheiten, bei denen sich fast konstante Steigerung der Antitrypsinmenge findet, sind Karzinom, fieberhafte Erkrankungen, morbus Basedow. Allen diesen Krankheiten gemeinsam ist vermehrter Eiweisszerfall und das auch durch reichliche Nahrung kaum zu beseitigende Stickstoffdefizit. Da wir hier aber in diesem vermehrten Eiweissabbau neben oxydativem Prozesse, oder vielmehr diesem vorausgehend, eine gesteigerte Aufspaltung des Eiweisses wahrscheinlich durch proteolytisches Ferment vermittelt, anzusehen haben, so liegt es nahe, hier die Ursache für die vermehrte Bildung des antiproteolytischen Hemmungskörpers zu suchen".

Danach werden wir auch hier wieder auf 3 proteolytische Fermente als auslösende Ursache verwiesen, wieder sind es das tryptische Pankreasferment, das Leukoferment und das autolytische Zellferment. Welches Ferment im gegebenen Falle die Schwankungen auslöst, ist aus dem Verlaufe der Reaktion nicht zu ersehen. Nur durch Berücksichtigung der klinischen Symptome kann mit gewisser Wahrscheinlichkeit auf das in Frage Kommende geschlossen werden. Schwankungen treten nun in positiver und negativer Richtung auf. Dafür gibt die Leukämie[16]) ein klassisches Beispiel. Während einer längeren Zeit der Krankheit hält sich der Titer auf einem erhöhten Niveau, nähert sich aber der Prozess seinem letalen Ende, so tritt plötzlich ein Absinken bis unter die Norm auf. In zwei Fällen ante exitum wurde sogar eine tryptische Wirkung des Serums beschrieben. Man erklärt diese Erscheinung durch eine Erschöpfung der Antikörperproduktion in Folge fortgesetzter Beanspruchung. Auch

im Anfangsstadium verschiedener Krankheiten hat man einen niederen Titer gefunden, hauptsächlich bei akuten Infektionen und zu Beginn der pneumonischen Lysis. Hier lässt die plötzliche reiche Zufuhr dem Organismus zur Antikörperbildung nicht Zeit. Das überschüssige Antitrypsin wird abgesättigt, erst nach einiger Zeit tritt die reaktive Erhöhung ein. — Bis zu einem gewissen Grade sind dies befriedigende Erklärungen, doch werden damit nicht alle Widersprüche gelöst, es sei nämlich hervorgehoben, dass sowohl bei den Experimenten, wie auch bei gleichen Krankheiten sich nicht einheitliche Resultate ergaben, häufig blieb überhaupt die erwartete Titersteigerung aus. Für diese Fälle gibt meines Erachtens schon Jochmann und Müller[16,18]) die richtige Erklärung. Ihr Gedanke ist, dass der Körper sich der ständig vermehrten Zufuhr anpasst und zwar so, dass doch immer nur die gleiche Differenz zwischen abgesättigtem Ferment und Überschuss an Antitrypsin zu Stande kommen. Müller sagt im Anschluss an Widersprüche bei Leukämie: „Es muss also hier eine Korrelation bestehen zwischen Ferment- und Antiferment-Mengen. Die vielen Leukocyten, die im Laufe der Zeit zerfallen sind, haben eine entsprechende Antifermentmenge erzeugt, sodass grössere Ferment- und Antifermentmengen gegenüber abgesättigt sind und bei der Prüfung scheinbar normale Antifermentmengen vorliegen."

Wie sehr gerade dieses Moment der Absättigung bei der Untersuchung berücksichtigt werden muss, zeigen die Befunde Wiens, der im Anfang von Krankheiten verminderte Hemmung findet, die erst im weiteren Verlauf zur Vermehrung führt. Hier ist es also notwendig, mit drei Phasen zu rechnen: verminderter Titer, ein Übergang mit scheinbar normalen Verhältnissen, und Erhöhung.

Diesen Punkt glaube ich ganz besonders hervorheben zu müssen, wenn wir den Wert der Antitrypsin-

bestimmung als Nachweis der im Blute befindlichen Fermente beurteilen wollen. Recht deutlich haben sich diese Schwierigkeiten bei den experimentellen Pankreas-Nekrosen von v. Bergmann[6f]) herausgestellt. In 5 untersuchten Fällen kommt er einmal zu starker Erhöhung, einmal zu nur schwacher Steigerung, in zwei Fällen besteht normaler Titer und schliesslich im letzten eine sehr verminderte Hemmung. Eine Erklärung für dies wechselvolle Verhalten kann er nicht geben. Für ihn ergibt sich aber daraus eine grosse Geringschätzung antitryptischer Bestimmungen: „Es lässt sich aus den Resultaten aber auch nicht einmal schliessen, ob proteolytisches Ferment resorbiert ist, bezüglich ob es zu einer reichlichen Antitrypsinvermehrung führt, und damit ist die Möglichkeit auszuschliessen, diese Eigenschaften des Serums für die Diagnostik der akuten Pankreaserkrankungen zu verwerten.“

Was wir durch diese Titerbestimmungen auf Grund der ausführlichen theoretischen Erwägungen bei ausgeschalteter Leber zu finden hofften, sei kurz zusammengefasst. Die Leber soll proteolytisches Ferment neutralisieren. Ich frage mich, welches Ferment kann in Frage kommen? Schicksal der Verdauungsfermente, Urinbefund und Titerschwankungen weisen auf drei verschiedene Quellen. Von jedem der Fermente können wir erwarten, dass es auch unter physiologischen Verhältnissen zeitweise in den Kreislauf gelangt und von der Leber verarbeitet wird. Ausschaltung der Leber musste im Sinne eines vermehrten Trypsinreizes wirken. Diesen hofften wir durch unsere Titerbestimmungen feststellen zu können, der gesteigerte Titer wäre der Ausdruck für den Wegfall einer Fermentzerstörung gewesen.

Dass wir dank der Vielseitigkeit der auslösenden Ursache mit Überraschungen und bei den Schwankungen der positiven und negativen Phasen mit irreführendem

Resultate zu rechnen hatten, wird aus diesen letzten Darlegungen zur Genüge klar geworden sein.

Von den Methoden werden hauptsächlich zwei verwandt. Beide geben die Stärke der antitryptischen Hemmung durch den Grad des Einflusses an, den das zu untersuchende Serum gegen die Proteolyse künstlicher Pankreaspräparate ausübt. In der Methode nach Jochmann und Müller[16, 24]) besteht das Verdauungssubstrat aus Löfflerplatten. Die Fermentlösung wird mit abgestuften Mengen des zu untersuchenden Serums gemischt und tropfenweise auf die Platte verteilt. Die so beschickte Platte wird etwa 12 Stunden in einem Brutschrank bei 40 Grad belassen. Die mehr oder weniger starke Verdauung zeigt sich nach einiger Zeit auf diesen Platten durch kleine Dellenbildung an. Je nach der hemmenden Wirkung des zugesetzten Serums fallen die Vertiefungen verschieden aus, geht die hemmende Wirkung bis zu völliger Neutralisation der Testflüssigkeit, so fehlt auch jede Spur einer Vertiefung an der Oberfläche dieser Platte. Der gefundene Hemmungstiter wird für gewöhnlich durch den Quotienten von Fermentmenge und zugesetztem Serum angegeben.

Im Prinzip ist die sogenannte Gross-Fuldsche[31]) Methode dasselbe. Bei dieser tritt an die Stelle der Gelatineplatte gelöstes Kasein. Die Unterschiede in der Aufspaltung des Eiweisses werden wieder für quantitative Angaben verwandt. Erkennen lässt sich der jeweilige Grad der Verdauung durch Zusatz von Essigsäure. Das noch nicht verdaute Kasein wird ausgefällt und trübt je nach seiner Menge mehr oder weniger die Verdauungsflüssigkeit. Diese letzte Methode wählte ich für meine Versuche.

In der Herstellung und Anordnung der Versuche habe ich mich nach den Angaben von Bergmann[60]) gehalten. Zur Verwendung kommen dabei folgende Lösungen:

Kasein in 2 pro milliger Lösung
Trypsin in 1 pro milliger Lösung
Serum in 2 prozentiger Lösung.

Gelöst wurden sämtliche Stoffe in physiologischer Kochsalzlösung. Für jeden Versuch wurden neue Lösungen hergestellt, da es sich zeigte, dass das Trypsin schon nach 2 Tagen an Wirksamkeit einbüsste. Auch das Serum wurde für jeden Versuch neu gewonnen, eine Verunreinigung desselben durch Bakterienwucherung machte sich in der Änderung der Hemmung bemerkbar.

Zu den Versuchen brachte ich in 10 Serumröhrchen 0,5 ccm der angegebenen Serumlösung, dazu wurde in aufsteigender Reihe von 0,1 bis 1,0 ccm oder bei starken Hemmungen bis 1,5 ccm Trypsinlösung zugesetzt, sodass jedes Gläschen um $^1/_{10}$ ccm Fermentlösung differierte. Dieses Gemisch wurde 15 Minuten sich selbst überlassen, da schon während dieser Zeit bei Zimmertemperatur eine Neutralisation dieser Stoffe stattfand. Dann wurden die Röhrchen mit 2 ccm meiner 2 pro milligen Kaseinlösung beschickt gut durchgeschüttelt und in einem Thermostaten bei 40 Grad der Verdauung überlassen. Diese Beschickung und das Verweilen im Thermostaten musste genau nach der Zeit geschehen, denn schon Unterschiede von 2 Minuten ergaben in der Trübung Differenzen. Die Unterbrechung der Verdauung nach 30 Minuten wurde durch Ansäuren mit einer Alkoholessigsäurelösung erzielt. Die Erkennung der Grenzen zwischen völliger Verdauung und dem letzten Grade der Trübung machte anfangs grosse Schwierigkeiten, erst als ich nach Art der Überschichtungsproben die Essigsäure zusetzte, liess ein zarter weisser Ring zwischen den beiden Berührungszonen auch die geringste Spur von Trübung erkennen. Da jedes Mal schon zwischen den sich folgenden Gläsern mit einer Differenz in der Fermentlösung von 0,1 bis 0,05 ccm Unterschiede in der Trübung sich finden, liessen sich mit dieser

Methode eine Zunahme von 0,0001 bis 0,00005 g Pankreasferment anzeigen.

In Voruntersuchungen stellte ich fest, bei welcher Trypsinmenge unserer Lösung das Kasein nach 30 Minuten verdaut war. Diese Grenze lag zwischen dem Röhrchen mit 0,2 und 0,3 ccm Fermentlösung. Darauf prüfte ich den Verdauungsverlauf nach Zusatz von Serum einer grossen Zahl normaler Hunde. Nach diesem Zusatz verschob sich die Grenze bis zwischen die Gläser mit 0,5 und 0,6 ccm Fermentlösung. Damit lagen die gefundenen Grenzen an gleicher Stelle, wo sie auch Bergmann[6d]) bei seinen Bestimmungen mit H.-Serum gefunden hat. Seine Angaben waren mir die Kontrolle für die Richtigkeit meiner Versuchsanordnung. Die Schwankungen des Titers lagen bei meinen Untersuchungen zwischen den Gläsern mit 0,8 bis 1,0 Trypsinlösung, bei Abnahmen konnte die Hemmung bis zu dem Glase mit 0,2 ccm Trypsinlösung heruntergehen, das kam gleich mit einem völligen Schwinden jeder Hemmung.

Aus den angegebenen Grenzen geht hervor, dass die Hemmung überhaupt und ihre Schwankungen in verhältnismässig engen Grenzen liegen. Das ist bei Hunden als Versuchstier von grossem Nachteil. Gerade diese verhalten sich in ihrer Titerschwankung träger als andere Tiere. Aber ich war wegen der Eckschen Fistel bei den Untersuchungen an diese Tiere gebunden, denn nur sie bieten für die Operation günstige Bedingungen.

Die quantitativen Angaben in meinen Tabellen gebe ich nach den Plus- und Minusbezeichnungen von Bergmann.

Es bedeuten dabei:

Normale Hemmungen bei 0,6 u. 0,65 ccm	= ø
Gesteigerte Hemmungen bis 0,8	= +
Gesteigerte Hemmungen bis 1,0	= + +
Verminderte Hemmungen bis 0,4	= −
Verminderte Hemmungen bis 0,3	= − −

Die zur Verfügung stehenden Hunde boten insofern ein günstiges Material, als bei einigen die Fistel seit Monaten bestand, während bei anderen Bestimmung des Titers vor und nach Operation möglich war. Zur Untersuchung wurden hauptsächlich solche Hunde herangezogen, die vorher nicht mit Trypsininjektionen behandelt waren. Die Operation wurde dadurch in ihrem Erfolge zwar sehr in Frage gestellt, doch war dieser Verzicht unbedingt nötig, da sonst eine Tittersteigerung ausgelöst wäre, die, wie Bergmann[6]) zeigen konnte, zuweilen über Monate anhält. Das musste vermieden werden, um nicht aus dieser Vermehrung fälschlich Schlüsse im Sinne der vermuteten Leberfunktion zu ziehen.

Da ich auf ständig erhöhten Titer rechnete, wurde das Serum zuerst unabhängig von der Verdauungsperiode und Art der Nahrung untersucht. Den Hunden wurde im Verlauf von drei Monaten wiederholt Blut entnommen, so konnte uns auch eine Änderung des Serums nach verhältnismässig langer Zeit nicht entgehen.

Das Ergebnis meiner Titer-Bestimmungen war nicht einheitlich. Tatsächlich traten Veränderungen des Titers auf, blieben aber nicht konstant, die meisten Untersuchungen fanden die Hemmung in physiologischer Breite.

Von der I. Gruppe meiner Untersuchungen führe ich die Ergebnisse von drei Eckschen Hunden an.

Hund I. Schwarzer Pinscher. Gewicht 11,900. Operation im Mai. Untersuchung des Titers Ende Juni bis Ende Juli. Vor Operation konnte das Serum nicht geprüft werden. Zur Kontrolle bei den Titerbestimmungen diente das Serum eines Normalhundes. Das Resultat meiner Untersuchungen veranschaulicht die Tabelle.

Hund I.

Datum der Untersuch.	Hemmung	Bemerkung
27. VI.	+	Intoxikation.
30. VI.	+	
4. VII.	+	Serum während der Intoxikationskrämpfe entnommen.
6. VII.	++	2 Tage nach schwerer Fleischintoxikation. Befinden gut, starke Abmagerung.
16. VII.	+	
28. VII.	ø	Hund bei völligem Wohlbefinden Zunahme des Gewichtes.
16. VIII.	ø	Hund bei völligem Wohlbefinden Zunahme des Gewichtes.
22. VIII.	ø	Hund bei völligem Wohlbefinden Zunahme des Gewichtes.

Bevor wir eine Erklärung dieser Ergbnisse versuchen, verfolgen wir den Ausfall bei Hund II, weisser Foxterrier, Gewicht 11 000 g. Das Blut wird vor der Operation untersucht, ergibt normale Hemmung bei 0,6 ccm Trypsinlösung. Am 11. VII. findet die Operation statt, der Verlauf ist gut, topographische Verhältnisse liegen günstig, auf Schutz des Pankreas wurde mit grosser Sorgfalt gesehen. Am folgenden Tage besteht eine deutliche Schwäche, die sich aber nicht bis zu den gefürchteten Fermentintoxikationen auswächst. Über Ergebnisse siehe Tabelle.

Hund II.

Datum der Untersuch.	Hemmung	Bemerkung
11. VII.	ø	Norm. Hund vor Operation.
12. VII.	++	Operation am 11. VII. Hund am 3. Hungertage.
16. VII.	+	Fleischfreie Kost.
24. VII.	++	Intoxikation Fleischfütterung seit dem 19. VII.
30. VII.	ø	Zunahme des Körpergewichtes, dauerndes Wohlbefinden.
31. VII.	ø	Zunahme des Körpergewichtes, dauerndes Wohlbefinden.

Hund III schliesse ich gleich an. Brauner Spitz, Gewicht 7900 g. Das Serum vor der Operation hemmt in normaler Stärke bei 0,5 bis 0,6 g Trypsinlösung. Am 20. IX. Operation. Verlauf günstig, keine Blutung, keine Verletzung von Pankreas. Am nächsten Tage fällt das gute Befinden des Tieres auf. Es steht schon im Käfig aufrecht, nimmt Wasser und Milch zu sich. Eine Tabelle ist überflüssig, der Hund zeigt während der häufig wiederholten Serumuntersuchungen, die sich vom 20. IX. bis 9. X. erstrecken, keine Veränderungen des Titers.

Gehen wir zuerst auf die Resultate bei Hund II ein, da hier die Untersuchung unmittelber der Ausschaltung der Leber folgt. Schon am Tage nach der Operation sehen wir Ansteigen des Titers, der nach geringer Remission sich nochmals erhebt. Erst nach 14 Tagen findet Rückkehr zur Norm statt, um auf dieser Stufe dauernd zu verharren.

Sollen wir nun die anfängliche Erhöhung als eine bejahende Antwort im Sinne unserer Vermutung auffassen, in der späteren Rückkehr zur Norm aber einen Ausgleich der beiderseitig erhöhten Kräfte er-

blicken, der nur scheinbar bei der Titerbestimmung normale Verhältnisse wiederspiegelt? Oder hat vielleicht in der Zwischenzeit ein anderes Organ die ausgefallene Funktion der Leber übernommen? Der Verlauf bei anderen Hunden verneint für mich diese Deutung. Unmittelbar nach der Operation findet sich Erhöhung, konnte man da nicht in den Folgen der Operation den Grund sehen. Bedenken müssen wir, dass dem Tier mit Rücksicht auf die Narkose schon 2 Tage vor Operation die Nahrung völlig entzogen worden ist und in den ersten Tagen nach der Operation nimmt es auch höchstens Milch und Wasser zu sich.

Dann sehen wir nach kurzem Herabgehen wieder eine stärkere Hemmung am 24. VII. Dieses Serum wurde dem Tiere in einem besonderen Zustande entnommen, die Zunahme des Antitrypsins möchte ich unmittelbar damit in Zusammenhang bringen. Dieser Zustand war die Folge der gestörten Eiweissassimilation, wie sie an Eckschen Hunden mit Regelmässigkeit zu beachten ist. Da ich die gleiche Ursache noch bei anderen Hunden zu Grunde legen möchte, muss ich auf diese Erscheinung kurz eingehen. Werden unsere Eckschen Hunde mit reiner Fleischkost ernährt, tritt bei ihnen über kurz oder lang eine eigenartige Intoxikation [18]) auf. Die Wirkung dieses Giftes auf den Organismus macht sich in schweren Störungen bemerkbar. Am stärksten tritt der Einfluss auf das Sensorium hervor, Gehör, Gesicht und Gefühl gehen völlig verloren. Wird das Tier zum Laufen gezwungen, ist ein ataktischer Gang unverkennbar. In der Ruhe verharrt es in den sonderbarsten Haltungen, eine ihm willkürlich gegebene Stellung behält es bei. Von eigener Initiative ist nichts zu merken. Das ganze Verhalten wird am besten mit einem katatonischen Stupor verglichen. Während dieser Zeit liegt natürlich die Ernährung darnieder, nur Wasser nimmt das Tier sehr reichlich zu sich. Alle Störungen können

wieder völlig schwinden. Bei geeigneter Nahrung erholt sich das Tier allmählich. Nur wenn sich diese Intoxikationen wiederholt einander folgen, tritt schliesslich ein Stadium ein, wo jede Regenerationskraft gebrochen scheint. Unrettbar verfallen die Tiere einer Kachexie mit letalem Ende. Die einzelnen Intoxikationen sind anscheinend regelmässig von einer Gewichtsabnahme gefolgt, und sie treten meist auch nur bei den Tieren auf, die schon stark abgemagert sind. Ich muss da unbedingt an Titerveränderungen, wie sie bei Stoffwechselerkrankungen beschrieben sind und bei denen Eiweisseinschmelzung eintrat, denken.

Bei Hund II ist am 19. VII. mit Fleischfütterung begonnen. Schon am 24. befindet er sich in schwerem Intoxikationszustande, an demselben Tage wurde das Serum entnommen. Durch Kochsalzinfusion und Säurezufuhr wird bald Besserung erzielt, am 30. besteht völliges Wohlbefinden, der Titer ist zur Norm zurückgekehrt. Die Hemmungen bei Hund I fallen nun auch in die Fleischfütterungszeit. Am 27. VI. hat er vor kurzem eine Intoxikation überstanden, es besteht vermehrte Hemmung. Schon am 4. VII. erfolgte eine neue Intoxikation. Der Titer hält sich weiter auf seiner Höhe, um 2 Tage später seine antitryptische Wirkung noch zu steigern. Am 16. ist noch eine geringe Steigerung verhanden, erst am 28. wird der Titer normal gefunden. Dem entspricht auch der Zustand des Hundes, durch geeignete Ernährung und rechtzeitige Säurezufuhr sind weitere Anfälle verhindert worden.

Hund III wurde völlig fleischfrei ernährt, er war ausserdem durch guten Ernährungszustand bis zu einem gewissen Grade vor Intoxikation geschützt, bei diesem zeigt der Titer nicht die geringste Schwankung. Gerade dieser letzte Hund veranlasste mich, die beschriebenen Befunde so auszulegen. Herrschte bei den beiden anderen Tieren Wohlbefinden, kehrte der

Titer zur Norm zurück. Es standen noch mehr Hunde zur Verfügung, die alle von Zeit zu Zeit die beschriebene Intoxikation durchmachten, da sie aber alle mit Trypsin vorbehandelt waren, sind die Befunde zweideutig. Ein Wolfshund bekommt nach Verfütterung von 500 g Fleisch eine schwere Intoxikation. Hier war der Titer unmittelbar vor dem Eintritt der Intoxikation und in diesem Stadium selbst untersucht worden. Ergebnis war wie folgt.

Datum der Untersuch.	Hemmung	Bemerkung
7. IX.	ø	Titer vor Fleischfütterung.
8. IX.	+	Intoxikation.
11. IX.	+	Serum post mortem durch Intoxikation.

Um zu zeigen, dass Titerschwankungen vom Allgemeinzustand abhängen, führe ich Daten bei einem Hunde, der zahlreiche Intoxikationen überstanden hatte, an. Der Titer war entsprechend einer Vorbehandlung mit Trypsin anfänglich erhöht, als es aber nicht mehr gelang, nach den häufigen Intoxikationen ihn vor der Kachexie zu bewahren, trat ein völliges Schwinden der Hemmungskraft auf. In desolatestem Zustande, bei schwerster Anämie, völlig enthaartem Körper, in moribundem Zustande wird Blut entnommen, die Antitrypsinmenge ist fast völlig zur Absättigung gekommen. Dieses Schwinden der Hemmung kann nicht anders erklärt werden, als mit Erschöpfung der Antikörperproduktion wie in den Fällen bei Leukämie. Für spontane reichliche Zufuhr von Ferment liegt kein Anhaltspunkt vor.

Überblickt man den Ausfall dieser Versuche, so ist das zeitliche Zusammenfallen von Intoxikation und Steigerung der Hemmung sehr auffallend. Man wird daran denken müssen, dass die Intoxikationszeiten

einem Versagen der Leberfunktion entsprechen und es spräche sehr im Sinne der proponierten Hypothese einer Fermentzerstörung der Leber, dass sie gerade dann ausbleibt, wenn wir auch sonst offensichtlich Zeichen mangelhafter Leberfunktion haben. Aber einwandfrei lässt sich dies Verhalten auf die fehlende Leber — es möge erlaubt sein, so zu sagen — nicht zurückführen.

Nach den vorausgegangenen Erörterungen liegt es nahe genug, noch andere Momente als möglich heranzuziehen. Die schweren Störungen des Stoffwechsels gehen wohl sicher nicht ohne Einschmelzung von Körpereiweiss einher, die an sich Titersteigerungen veranlassen kann.

Ferner sind die Intoxikationen durch Fleischzufuhr ausgelöst. Die Sekretion der Bauchspeicheldrüse, als Vorbedingung für eine nachfolgende Resorption vom Darm, wird aber auch gerade durch diese Nahrung angeregt. Wird vielleicht nicht viel besser die vermehrte Hemmung der gesteigerten Sekretion, nicht aber den Intoxikationen zugeschrieben? Die Befunde Glässners nach der Mahlzeit legen diesen Gedanken nahe.

Das lässt sich experimentell prüfen, denn wenn eine Fleischfütterung mit Vermeidung der Intoxikation sich ermöglichen liess, musste man hierüber Klarheit bekommen. Nun bietet ein reichliches Fettreservoir den Tieren über lange Zeit den erwünschten Schutz. Zwei gut genährten Eck-Hunden verabfolgte ich täglich 250—300 gr rohen Rinder- und Pferdefleisches. Zur Kontrolle erhielten normale Hunde dieselben Portionen. Untersucht wurde das Serum 3—4—5 Stunden nach der Mahlzeit. Die Prüfung wurde nach einmaliger und wiederholter Verfütterung bis zu 8 Tagen vorgenommen. Einen Unterschied zwischen den Antitrypsinmengen normaler und Eckscher Hunde konnte ich nicht nachweisen. Ebenso blieb auch eine Diffe-

renz zwischen dem Serum nüchterner und gefütterter Hunde aus, nur in dem Falle bei einmaliger reichlicher Fleischfütterung eines Normalhundes erhebt sich der Titer von 0.6 auf 0,7 ccm Trypsinlösung. Eine Schwankung, wie sie auch sonst bei normalen Tieren vorkommt.

Eine andere Möglichkeit lag vielleicht in der Annahme, dass durch eine Anreicherung des Fermentes im Darm eine stärkere Einwirkung auf die Serumhemmung sich erzielen liesse. Zu diesem Zwecke verabgabte ich denselben Hunden täglich an acht aufeinanderfolgenden Tagen 1 g Trypsin per os. Hierbei konnte ich ja nach Angaben in der Literatur auf positive Resultate hoffen. Aber wieder bleibt in diesem Falle die erwartete Steigerung aus. Auch hier waren zugleich als Kontrolle normale Hunde mitbenützt. Bei einem dieser Tiere trat an Stelle einer Steigerung eine Abnahme der Hemmung auf. Für eine eventuelle Leberfunktion liess sich daraus nach keiner Seite ein Schluss ziehen. Nur für eine Resorption vom Darm her scheint sie nicht in Betracht zu kommen. Nach meinen Ergebnissen findet diese überhaupt nicht statt. Danach möchte ich mich vielmehr der Ansicht anschliessen, dass nur bei verletzter Darmschleimhaut dem Ferment ein Durchtritt möglich ist. Es ist ja auch schwer vorzustellen, dass eine Zelle, die nachweislich mit starkem antitryptischen Vermögen begabt ist, diesen höchst gefährlichen Stoff ohne Zerstörung passieren lässt.

Aus dem bisherigen ergab sich die Notwendigkeit mit Sicherheit, Ferment in die Blutbahn gelangen zu lassen, dann musste sich ja die eventuell ausbleibende Neutralisation bemerkbar machen. Den natürlichsten Verhältnissen am entsprechensten wird dies mit experimenteller Pankreasfettgewebsnekrose erzielt. Im klinischen Bild konnte ich da nichts neues finden, aber aus dem verschiedenen Verlaufe der Serumreak-

tionen liessen sich vielleicht bestimmte Schlüsse ziehen. Das schwierige bei meinen Experimenten war nur, zu vermeiden, dass die Eckschen Tiere (ohne Trypsinvorbehandlung) an der unvermeidlichen Leberaffektion ad exitum kamen. Diese Läsionen mussten nach Möglichkeit ausgeschaltet werden, jetzt konnten wir nur Einflüsse auf das Serum gebrauchen. Der Versuch, an einem nicht vorbehandelten Eckschen Tiere durch geringe Läsionen nur leichte, für die Leber unwirksame Störungen zu veranlassen, misslang. Das Tier kam schon in der nächsten Nacht durch die bekannten Leberdegenerationen ad exitum, eine Seruntersuchung wurde dadurch vereitelt. Im zweiten Falle schädigten wir ein Tier, das mit den zum Schutze ausreichenden Injektionen immunisiert war. Vor der Operation nach erfolgter Trypsinbehandlung liegt die Hemmung bei 0,8 = +, nach Operation mit Pankreasschädigung bei 0,8 ccm = +, Trypsinlösung. Auch durch klinische Symptome machte sich die absichtliche Läsion in keiner Weise bemerkbar. Hier war offenbar die Antitrypsinsteigerung so stark, dass die geringen Trypsinmengen ohne Einfluss auf den Gesamttiter blieben und eine stärkere Autolyse des Pankreas überhaupt verhindert wurde. Bei einem anderen Tiere wurde durch nur zweimalige Injektion von Trypsin ein nur unvollkommener Schutz verliehen. Während der Operation wurde das Pankreas manuell gequetscht. Diesmal glückte uns die Dosierung. Es trat die Fermentintoxikation auf. Doch es gelang, durch venae sectio und Kochsalzinfusion das Tier über Wasser zu halten. Die Titerbestimmung des entnommenen Blutes zeigt eine starke Absättigung der hemmenden Kraft, ein Beweis, dass grosse Mengen von Ferment in die Blutbahn gelangt waren.

Datum der Untersuch.	Hemmung	Bemerkung
31. VII.	ø (0,6)	Vor Trypsininjektion Gewicht 14,700 g.
4. VIII.	ø (0,7) +	Vor Operation am 4. VIII. entnommen, nach Injektion von 2 g Trypsin.
6. VIII.	+ (0,7) ø	Gewicht auf 11,080 g gefallen, sehr mager. Allgemeinbefinden gut.
11. VIII.	— —	Schwere Fermentintoxikation.
16. VIII.	—	Sehr mager. Relat. Wohlbefinden.
24. VIII.	o	Sehr mager. Wohlbefinden.

Zum Vergleich führe ich zwei Ergebnisse bei experimentellen Pankreasfettgewebsnekrose von Bergmann an.

Datum der Untersuch.	Hemmung	Bemerkung
12. X.	o	Vor Operation.
13. X.	o	Unmittelbar nach Operation.
13. X.	+ o	7 St. nach Operation.
14. X.	+	8 Uhr morgens. Hund bricht, leidlich wohl.
14. X.	+	Nachmittags matt.
14. X.	o	
19. X.	o	Völlig erholt, munter.
18. XI.	o	Vor Operation.
18. XI.	o	Sehr matt, bricht.
18. XI.	— —	12 Uhr scheint moribund abends.
19. XI.	— —	Scheint noch moribund.
23. XI.	— —	Erholt. Fängt an zu fressen.

Zum ersten Falle steht mein Befund im direkten Gegensatz. Es tritt bei ihm unmittelbar nach der Operation eine Steigung des Titers auf, während sich

beim Eckschen Hunde noch fünf Tage nach der Intoxikation kaum eine Hemmung geltend macht, sich also lange Zeit Ferment im Kreislaufe befindet. Aber wieder können wir diesen Unterschied nicht mit Bestimmtheit auf die Leberausschaltung zurückführen. Denn in einem anderen Falle, mit sonst gleichen Massnahmen, bekommt v. Bergmann dasselbe Resultat wie wir. Eine Erklärung für diese Widersprüche gibt er nicht. Mir scheint, dass man sie am besten in der verschiedenen Schwere der Pankreasläsionen finden kann. Die Möglichkeit einer genauen Dosierung der gesetzten Schädigungen ist fast ausgeschlossen, da man es nicht in der Hand hat, gleiche Mengen Pankreas zum Zerfall zn bringen. Jedenfalls ist es aber bei der v. Bergmannschen Anordnung nötig, sehr schwere Schädigungen zu veranlassen, womit jederzeit die plötzliche Erschöpfung des Titers eintreten kann, bei langsamem Zerfall aber sogar eine temporäre Erhöhung sich zeigen dürfte. Diese Voraussetzungen galten für unseren Fall nicht, denn es war durch manuelle Kompression das Pankreas nur ganz gering geschädigt, trotzdem ist die Reaktion des Körpers darauf die gleiche, wie bei den stark geschädigten Fällen v. Bergmanns. Wir sehen Krämpfe schwerster Art, Blut und Schaum treten aus der Schnauze, bewusstlos liegt das Tier auf der Seite, heftige Konvulsionen deuten auf starke zerebrale Reize. Damit ist der graduelle Unterschied zwischen Eckschen Tieren und den normalen aufs deutlichste gekennzeichnet.

Die Entscheidung, ob das kreisende Ferment nur die Leber, oder auch noch andere Organe beschädigt hat, konnte ich leider nicht erbringen, da die erst einen Monat später ausgeführte Obduktion nirgends mehr Veränderungen erkennen liess. Doch spricht das prompt — wie erwünscht — eintretende klinische Bild in seiner vollkommenen Übereinstimmung mit der Fermentintoxikation sehr für vorhanden gewesene

Leberläsionen, die sich aber in der angegebenen Zeit vollkommen zurückbilden konnten.

Um nun, wie es jetzt nötig wurde, die Leber einem etwaigen Angriff des Fermentes möglichst wenig preiszugeben, musste ich Ferment durch eine periphere Vene in den allgemeinen Kreislauf bringen. Ich vermied damit, dass durch lokale Beziehungen die Leber im besonderen den Fermentschädigungen ausgesetzt war. Ich hatte einige Sicherheit, dass dieser locus minoris resistentiae kaum von den Fermenten berührt wurde, allein in dem Bereich des grossen Kreislaufes konnte das Trypsin seine Wirkung entfalten.

Zugleich bestand noch wesentlicher Vorteil bei dieser Anordnung darin, dass eine genaue Dosierbarkeit des zugeführten Fermentes möglich war. In einem Unterschied der Toleranzgrenze bei normalem und Fistelhund würde der Beweis erbracht sein, dass die Leber eine grosse Menge dieses Stoffes auf irgend eine Weise für den Gesamtorganismus wirkungslos zu machen vermag.

Diesmal wollte ich auch nicht die Antitrypsinbestimmung zur Diagnostik verwenden, sondern aus der verschiedenen Reaktion des Gesamtorganismus hoffte ich, die verschiedene Wirkung in beiden Fällen zu erkennen. Zu diesem Zwecke suchte ich eine Fermentmenge zu verwenden, die für normale Hunde die Grenze der unschädlichen Maximaldosis darstellt. Dann musste die fragliche Leberfunktion aufs äusserste in Anspruch genommen werden, um den Gesamtorganismus vor Schaden zu bewahren. Dieselbe Dosis bei einem Fistelhund verwandt, musste toxisch wirken, da hier das Gefässsystem nicht mit der nötigen Schnelligkeit von dem Ferment befreit werden kann.

Das Bild, das ich nach dieser toxischen Gabe zu erwarten hatte, ist oft genug in der Literatur[21, 35] beschrieben worden. Es tritt der Tod unter heftigen

Krämpfen durch Atemlähmung ein. Die Sektion ergibt an den verschiedenen Stellen des Körpers, ohne besondere Prädilektionsstellen, Blutungen, Nekrosen und Einschmelzung des Gewebes je nach der Dauer des Prozesses.

Damit will ich durchaus nicht sagen, dass die Todesursache direkt dem Trypsin zuzuschreiben ist, sondern, wie auch Fischler bei seinen Eckschen Pankreasnekrosen annimmt, in den Spaltprodukten des geschädigten Gewebseiweisses das eigentliche Gift zu sehen ist.

Ich wählte zu den neuen Versuchen gleiche Tiere, die im Gewicht möglichst einander entsprachen. Bevor ich nun Versuche an Eckschen Hunden ausführte, machte ich die Kontrollprobe an normalen Hunden. Um bei diesen eine eventuelle Wirkung der Leber möglichst günstig zu gestalten, injizierte ich direkt in die Porta[8]), sodass alles Ferment vor Eintritt in den grossen Kreislauf die Leber passieren musste. Durch sehr geringen Druck und stark verdünnte Lösung hoffte ich, dass sich schon bei einmaliger Passage der Einfluss geltend machen könnte. Einem anderen Normalhund injizierte ich dieselben Mengen in die Jugularis. Hier wollte ich sehen, ob sich vielleicht schon durch anfängliches Umgehen der Leber Unterschiede einstellen würden. Schliesslich infundierte ich einem Eck'schen Hunde dieselben Mengen auch nach derselben Anordnung in die Jugularis. Im Ausfalle dieser Versuche fand nach meiner Ansicht die entgiftende Leberfunktion Bestätigung.

Hund I, schwarzer Pinscher, Gewicht 6,550 g, operiert am 30. IX. Durch schrägen Bauchschnitt wird das Abdomen eröffnet, die Porta aufgesucht. Aus einer Pyrette fliessen im Verlaufe von 30 Minuten eine Lösung von 2 g Trypsin in 200 ccm physiologischer Kochsalzlösung ein. Bei Entfernung der Kanüle kommt es zu einer starken Blutung, durch die etwa

75 ccm Blut verloren gehen. Die Stichöffnung muss durch Gefässnaht geschlossen werden, die Blutung kommt zum Stehen. Am nächsten Morgen zeigt das Tier geringe Mattigkeit, im Laufe des Tages tritt aber völlige Erholung ein. Von einer Fermentintoxikation ist keine Andeutung vorhanden, gleichzeitig wurde wieder die Antitrypsinmenge bestimmt.

Datum der Untersuch.	Hemmung	Bemerkung
29. IX.	ø (0,7)	Vor Operation.
30. IX.	ø (0,6)	Nach Operation etwas matt.
1. X. u. 3. X.	ø (0,7)	Völlig wohl.
11. X.	ø (0,6)	„ „

Es ist auffallend, dass nach der reichlichen Zufuhr von aktivem Ferment der Titer kaum Schwankungen zeigt. Nur am Tage nach der Injektion zeigt sich ein geringes Herabgehen. Wegen der schweren Blutung, die vielleicht auch zur Ausschwemmung des Trypsins geführt hatte, wird an einem zweiten Hund dieselbe Operation wiederholt. Die Blutung wird durch Benutzung einer feineren Kanüle vermieden. Das Ergebnis ist das gleiche. Am nächsten Morgen befindet sich das Tier völlig wohl. Auch diesmal ist keine Spur einer Fermentschädigung zu erkennen. Das Serum wird auch hier untersucht, in diesem Falle wurde die erste Probe schon 10 Minuten nach der Infusion entnommen.

Das Absinken spricht sich hier deutlicher aus als im Falle 1, hält vor allem bis über 3 Tage an, nach 6 Tagen ist der Titer normal.

Datum der Untersuch.	Hemmung	Bemerkung
5. X.	ø (0,6)	Vor Operation.
5. X.	— (0,5)	15 Minuten nach Operation.
6. X.	— (0,5)	Wohlbefinden.
8. X.	— (0,5)	„
11. X.	ø (0,6)	„

Eine gleiche Lösung wie bei Hund I und II wird in die Jugularis eines entsprechenden Hundes infundiert. Der kleine Eingriff verläuft ohne jede Störung, nach der leichten Narkose erholt sich das Tier schon an demselben Tage, auch am nächsten Tage ist das Tier dauernd wohl. Nur in der Serumreaktion (Antitrypsinbestimmung) zeigt sich diesmal deutlicher die Beanspruchung des Antikörpers.

Datum der Untersuch.	Hemmung	Bemerkung
2. X.	ø (0,7)	Vor Infusion.
2. X.	— — (0,4)	15 Minuten nach Infusion.
3. X.	— — (0,4)	Völlig wohl.
6. X.	+ (0,8)	„ „
11. X.	ø (0,7)	„ „

An zwei Tagen besteht in diesem Falle eine weitgehende Absättigung, die am 6. X. plötzlich überwunden ist, es ist sogar zu einer geringen Vermehrung des Titers gekommen. Erst nach 9 Tagen wird wieder die ursprüngliche Hemmung erreicht. Da wir sonst aus den Titerbestimmungen nicht viele Schlüsse machen konnten, soll auch hier nicht allzuviel Wert darauf gelegt werden. Es spricht sich aber doch aus der weitgehenden Absättigung des Antikörpers ein stärkerer Fermentreiz aus, als in den Fällen, wo das Trypsin zuerst die Leber passieren musste. Von der Leber scheint doch schon bei der ersten Passage eine grosse Menge des Ferments absorbiert zu sein, der geringe Reiz im Organismus selbst hat auf die Antitrypsin-Bildung nur wenig eingewirkt.

Den Ausschlag für die gesuchte Leberfunktion brachte erst der Versuch an einem Eckschen Hunde. Die Operation lag ein Monat zurück. Das Tier befand sich in den denkbar besten Umständen. Von Fleischintoxikation und den folgenden Schädigungen war das

Tier völlig frei geblieben. Im Gewicht kam es den ersten Hunden gleich. Die Lösung wurde wieder direkt in die Jugularis verabfolgt. Auch hier verlief die Infusion ohne Störung. Am nächsten Morgen lag das Tier tot im Stalle. Der Zustand, in dem es gefunden wurde, deutete auf die heftigsten Krämpfe während der Agonie. Der Exitus war in extremer Opistotonusstellung erfolgt. Heftige Diarrhoe und Erbrechen mussten stattgefunden haben, das Tier war über und über mit Mageninhalt und Kot bedeckt, ohne Zweifel hatte es sich bei den heftigen Krämpfen mit diesem Schmutz besudelt. Schon dies äussere Bild deutete darauf hin, dass der Tod als Fermentwirkung aufzufassen war. Die Sektion stellte diese Totursache sicher. Die Hauptveränderungen fanden sich im Myocard. Schon makroskopisch fielen Blutungen unter dem Endocard auf. Die besonders stark an den Papillarmuskeln aufgetreten waren. Mikroskopisch ergaben sich herdweise starke Blutungen. Einzelne Blutungen fanden sich auch in der Submukosa der Magenschleimhaut, eine hochrote Injektion der Gefässe bestand im ganzen Magen und Darmtraktus. Die Leber aber schien in der Tat kaum mit dem Ferment in Berührung gekommen zu sein. Nirgends finden sich makroskopisch und mikroskopisch die beschriebenen Degenerationen und Nekrosen. Nur in einzelnen stärker gefüllten Kapillaren und etwas lichterer Färbung einiger acini kann man die Andeutung eines Fermenteinflusses vermuten. Die Ausschaltung hatte sich bis zu einem hohen Grade bewährt.

Damit wurde doch schlagend der Einfluss der Leber bei diesem ganzen Prozess gezeigt. Anstandslos wurde bei Tieren mit normaler Leber eine Dosis Trypsin vertragen, die bei einem Tier mit ausgeschalteter Leber innerhalb kurzer Zeit zum Tode führte. Das, was die normalen Tiere vor dem Fermenttode schützte, war das Vermögen der Leber, das Blut inner-

halb kurzer Zeit, noch ehe das Gift an irgend einer Stelle angreifen konnte, zu reinigen. Im anderen Falle verweilt das Gift ungeschwächt im Gefässsystem und übt in unserem Falle am Myocard seine nekotisierende Wirkung aus.

Für Krankheitsprozesse mit reichlicher Fermentresorption kann diese Leberfunktion von grosser Bedeutung werden. Sie wird vor allem bei Pneumonie, akuter hämorrhagischer Pankreasnekrose, chronischen Infektionskrankheiten beansprucht werden. Es wäre einer klinischen Beachtung wert, ob sich bei Insuffizienz der Leber Störungen in dieser Richtung geltend machen.

Zum Schluss möchte ich es nicht unterlassen, Herrn Dr. Fischler, dessen Anregung und Förderung diese Arbeit ihr Entstehen verdankt, meinen herzlichsten Dank auch an dieser Stelle auszusprechen.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich am 21. August 1884 zu Bernburg in Anhalt als Sohn des Dr. Richard Hagemann. In meiner Vaterstadt besuchte ich das Gymnasium und legte Ostern 1906 die Reifeprüfung ab. Die ersten Semester verbrachte ich in München. Die dortige Studienzeit unterbrach ich im Sommer 1908, um ein Semester in Kiel zu studieren. Dann vollendete ich die vorklinischen Studien in München, Sommer 1908 bestand ich das Physikum. Im sechsten Semester war ich ausschliesslich als Famulus am pathologischen Institut zu Freiburg tätig. Meine ersten klinischen Vorlesungen hörte ich in Leipzig bei Curschmann und Trendelenburg. Vom Herbst 1909 bis Ostern 1911 habe ich in Heidelberg studiert. Dort habe ich auch im Mai 1911 das Staatsexamen abgelegt. Seit Juni dieses Jahres bin ich als Medizinalpraktikant an der Heidelberger Medizinischen Klinik beschäftigt.